

PCI/EP 99/03644  
M 28.07.99

EP 99/3644

OFICINA ESPAÑOLA

de

REC'D 09 AUG 1999	
WIPO	PCT

PATENTES y MARCAS

## CERTIFICADO OFICIAL

Por la presente certifico que los documentos adjuntos son copia exacta de la solicitud de PATENTE de INVENCION número 9801152, presentada en este Organismo, con fecha 3 de Junio de 1998.

Madrid, 18 de mayo de 1999

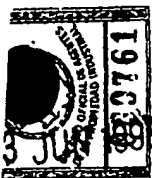
El Director del Departamento de Patentes  
e Información Tecnológica.

R.D.

M. MADRUGA

**PRIORITY  
DOCUMENT**

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17 I(a) OR (b)



OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

INSTANCIA DE SOLICITUD DE:

☒ PATENTE DE INVENCION ☐ MODELO DE UTILIDAD

- (1)
- ☐ SOLICITUD DE ADICION
- ☐ SOLICITUD DIVISIONAL
- ☐ CAMBIO DE MODALIDAD
- ☐ TRANSFORMACION SOLICITUD EUROPEA

(2) EXPED. PRINCIPAL O DE ORIGEN

MODALIDAD

NUMERO SOLICITUD

FECHA SOLICITUD

MODALIDAD

NUMERO SOLICITUD

FECHA SOLICITUD

NUMERO DE SOLICITUD

P9801152

FECHA Y HORA DE PRESENTACION EN O.E.P.M.

98 JUN -3 12 28

FECHA Y HORA DE PRESENTACION EN LUGAR DISTINTO O.E.P.M.

(3) LUGAR DE PRESENTACION CODIGO

MADRID 28

(4) SOLICITANTE(S) APELLIDOS O DENOMINACION JURIDICA NOMBRE DNI

ALMIRALL PRODESFARMA, S.A.

(5) DATOS DEL PRIMER SOLICITANTE

DOMICILIO Ronda General Mitre, 151

LOCALIDAD Barcelona

PROVINCIA

PAIS RESIDENCIA España

NACIONALIDAD Española

TELEFONO

CODIGO POSTAL 018 022

CODIGO PAIS E.S.

CODIGO NACION E.S.

(6) INVENTOR(ES)

(7) ☐ EL SOLICITANTE ES EL INVENTOR

☒ EL SOLICITANTE NO ES EL INVENTOR O UNICO INVENTOR

(8) MODO DE OBTENCION DEL DERECHO

☒ INVENC. LABORAL ☐ CONTRATO ☐ SUCESSION

APELLIDOS NOMBRE NACIONALIDAD COD. NACION

1) VEGA NOVEROLA Armando Española ES

2) GRACIA FERRER Jordi "

(9) TITULO DE LA INVENCION

"NUEVOS DERIVADOS DE 8-PENILXANTINA"

(10) INVENCION REFERENTE A PROCEDIMIENTO MICROBIOLOGICO SEGUN ART. 25.2 L.P. ☐ SI ☒ NO

(11) EXPOSICIONES OFICIALES

LUGAR

FECHA

(12) DECLARACIONES DE PRIORIDAD

PAIS DE ORIGEN COD. PAIS NUMERO FECHA

(13) EL SOLICITANTE SE ACOGE A LA EXENCION DE PAGO DE TASAS PREVISTA EN EL ART. 162 L.P. ☐ SI ☒ NO

(14) REPRESENTANTE APELLIDOS NOMBRE CODIGO

ELZABURU MARQUEZ Alberto 232(1)

DOMICILIO Miguel Angel, 21 LOCALIDAD MADRID PROVINCIA MADRID COD. POSTAL 28010

(15) RELACION DE DOCUMENTOS QUE SE ACOMPAÑAN

☒ DESCRIPCION. N.º DE PAGINAS... 36 ☒ DOCUMENTO DE REPRESENTACION

☒ REIVINDICACIONES. N.º DE PAGINAS... 8 ☐ PRUEBAS

☐ DIBUJOS. N.º DE PAGINAS... ☒ JUSTIFICANTE DEL PAGO DE TASAS

☒ RESUMEN ☒ HOJA DE INFORMACIONES

☐ DOCUMENTO DE PRIORIDAD COMPLEMENTARIAS

☐ TRADUCCION DEL DOCUMENTO DE PRIORIDAD ☐ OTROS

(16) NOTIFICACION DE PAGO DE LA TASA DE CONCESION

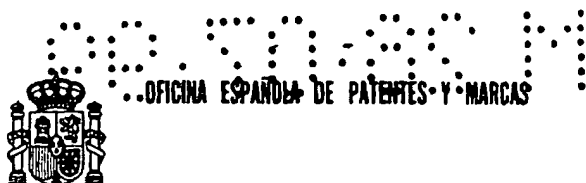
Se le notifica que esta solicitud se considerará retirada si no procede al pago de la tasa de concesión, para el pago de esta tasa dispone de tres meses a contar desde la publicación del anuncio de la concesión en el BOPI, más los diez días que establece el art. 81 del R.D. 10-10-86.

FIRMA DEL FUNCIONARIO

FIRMA DEL SOLICITANTE O REPRESENTANTE

ILMO. SR. DIRECTOR DE LA OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

CUMPLIMENTAR LOS TRES EJEMPLARES SALVO ZONAS EN ROA



NUMERO DE SOLICITU

P980115

FECHA DE PRESENTACION

03-06-1998

98 JUN -3 12 28

## HOJA INFORMACIONES COMPLEMENTARIAS

☒ PATENTE DE INVENCION☐ MODELO DE UTILIDAD

(4) SOLICITANTES	APELLIDOS O RAZON SOCIAL	NOMBRE	DNI
(6) INVENTORES	APELLIDOS	NOMBRE	NAC.
3) FEIXAS GRAS		Joan	ES
4) PRIETO SOTO		José Manuel	ES
(11) EXPOSICIONES OFICIALES			
LUGAR:		FECHA:	
(12) DECLARACIONES DE PRIORIDAD			
PAIS DE ORIGEN	CODIGO	NUMERO	FECHA



# PATENTE

## RESUMEN Y GRAFICO

NÚMERO DE SOLICITUD

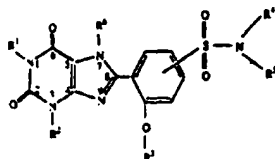
P9801152

FECHA DE PRESENTACION

03-06-1998  
98 JUN -3 12 28

RESUMEN (Máx. 150 palabras)

Nuevos derivados de 8-fenilxantina de fórmula (I)



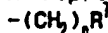
(I)

en donde:

$R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  cada uno independientemente representa un átomo de hidrógeno o un grupo hidrocarbonado lineal, ramificado o cíclico que puede estar no sustituido o sustituido, o un grupo bencilo o fenilo los cuales pueden estar no sustituidos o sustituidos;

$R^1$  y  $R^3$  junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un anillo de 3 a 7 miembros con 1 a 4 heteroátomos, el cual puede estar no sustituido o sustituido; o

$R^1$  es como se ha definido para  $R^1$  y  $R^3$  representa un átomo de hidrógeno o un grupo hidrocarbonado lineal, ramificado o cíclico, mono- o di-alquilamino, alquilcarbamoilo, aminocarboliminilo o un grupo alquilo no sustituido o sustituido, o  $R^1$  representa un grupo de fórmula



en donde n es un número de 0 a 4 y  $R^7$  representa un anillo de 3 a 7 miembros el cual puede estar no sustituido o sustituido;

$R^2$  representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo;

y el grupo  $-SO_2NR^1$  está en la posición 4 ó 5 del grupo fenilo;

o sus sales farmacéuticamente aceptables. También se reivindica un procedimiento para preparar los derivados antes definidos u su uso terapéutico.

GRAFICO



(71) SOLICITANTE(S) ALMIRALL PRODEFARMA, S.A. NACIONALIDAD española

DOMICILIO Ronda General Mitre, 151, 08022 Barcelona, España

(72) INVENTOR(ES) 1) ARMANDO VEGA NOVEROLA, 2) JORDI GRACIA FERRER, 3) JOAN FEIXAS GRAS y 4) JOSE MANUEL PRIETO SOTO

(73) TITULAR(ES)

(11) N° DE PUBLICACIÓN

(48) FECHA DE PUBLICACIÓN

(82) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA

GRÁFICO (SÓLO PARA INTERPRETAR RESUMEN)

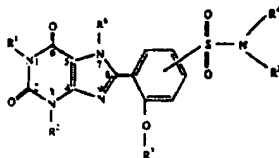
(51) Int. Cl.

(54) TÍTULO

"NUEVOS DERIVADOS DE 8-FENILXANTINA"

(57) RESUMEN (APORTACIÓN VOLUNTARIA, SIN VALOR JURÍDICO)

Nuevos derivados de 8-fenilxantina de fórmula (I)

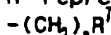


en donde:

$R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  cada uno independientemente representa un átomo de hidrógeno o un grupo hidrocarbonado lineal, ramificado o cíclico que puede estar no sustituido o sustituido, o un grupo bencilo o fenilo los cuales pueden estar no sustituidos o sustituidos;

$R^4$  y  $R^5$  junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un anillo de 3 a 7 miembros con 1 a 4 heteroátomos, el cual puede estar no sustituido o sustituido; o

$R^4$  es como se ha definido para  $R^1$  y  $R^5$  representa un átomo de hidrógeno o un grupo hidrocarbonado lineal, ramificado o cíclico, mono- o di-alquilamino, alquilcarbamoilo, aminocarboiminoilo o un grupo alquilo no sustituido o sustituido, o  $R^5$  representa un grupo de fórmula



en donde n es un número de 0 a 4 y  $R^7$  representa un anillo de 3 a 7 miembros el cual puede estar no sustituido o sustituido;

$R^5$  representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo;

y el grupo  $-SO_2NR^5$  está en la posición 4 ó 5 del grupo fenilo;

o sus sales farmacéuticamente aceptables. También se reivindica

un procedimiento para preparar los derivados antes definidos u su uso terapéutico.

"NUEVOS DERIVADOS DE 8-FENILXANTINA"

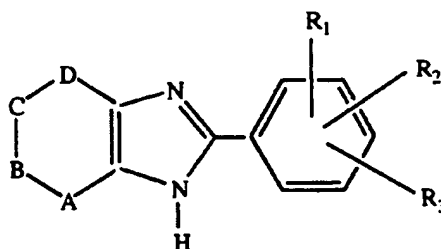
La presente invención se refiere a nuevos derivados  
5 terapéuticamente útiles de 8-fenilxantina, a procedimientos  
para su preparación y a composiciones farmacéuticas que los  
contienen.

Es conocido que algunos derivados de xantina han sido  
descritos en la solicitud EP-A-435,811 como inhibidores  
10 selectivos de fosfodiesterasa 4 (PDE 4) y son útiles en el  
tratamiento de enfermedades en las cuales la producción de  
estimulación cardíaca no es apropiada.

La patente U.S. 4,722,929 describe nuevos 2-fenil-  
imidazoles de fórmula:

15

20



25

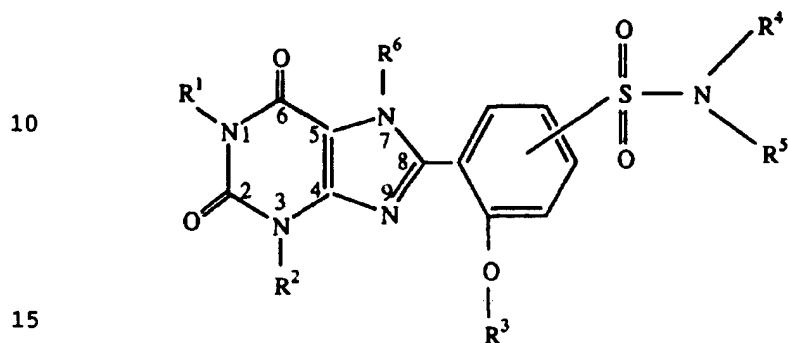
los cuales son útiles para el tratamiento de la insuficiencia  
cardíaca.

Hemos encontrado que ciertos derivados de 8-fenilxantina  
son inhibidores potentes y selectivos de la fosfodiesterasa  
30 específica de guanosina 3'-5'-monofosfato cíclico (cGMP PDE  
específica) y más particularmente inhibidores de  
fosfodiesterasa 5 (PDE 5), y por esta razón, tienen eficacia  
en el tratamiento de angina, hipertensión, fallo cardíaco  
congestivo, trombosis, asma, disfunción eréctil masculina,

disfunción sexual femenina, glaucoma y síndrome de intestino irritable.

De acuerdo con esto, la presente invención se refiere a compuestos que son derivados de 8-fenilxantina de fórmula

(I):



en donde:

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> cada uno independientemente representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquenoilo, alquinilo, cicloalquilo o alquilcarbamoilo o un grupo alquilo el cual puede estar no sustituido o sustituido por uno o más átomos de halógeno o grupos hidroxilo, alcoxi, cicloalquilo, alquiltio, amino, mono- o di-alquilamino, cicloalquilo, oxo, hidroxicarbonilo, alcoxicarbonilo, carbamoilo, alquilcarbamoilo, o un grupo bencilo o fenilo los cuales pueden estar no sustituidos o sustituidos por uno o más átomos de halógeno o grupos alquilo, hidroxilo, alquilendioxi, alcoxi, amino, mono- o di-alquilamino, nitro, ciano o trifluorometilo;

R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> juntos con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un anillo de 3 a 7 miembros comprendiendo un total desde 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre, cuyo anillo puede estar no sustituido o sustituido por uno ó dos átomos de halógeno o grupos hidroxilo,

11 28.07.99

4

carbamoilo, hidroxycarbonilo, alcoxycarbonilo, amino, mono- o di-alquilamino o uno o dos grupos alquilo los cuales pueden estar no sustituidos o sustituidos por uno o más grupos hidroxilo, amino o mono- o di-alquilamino, o

- 5  $R^4$  es como se ha definido para  $R^1$  y  $R^5$  representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquenoilo, alquinoilo, cicloalquilo, mono- o di-alquilamino, alquilcarbamoilo, aminocarboiminoilo o un grupo alquilo el cual puede estar no sustituido o sustituido por uno o más átomos de halógeno o
- 10 grupos hidroxilo, alcoxi, cicloalquilo, alquiltio, oxo, hidroxycarbonilo, alcoxycarbonilo, carbamoilo, alquilcarbamoilo, amino o mono- o di-alquilamino, o  $R^5$  representa un grupo de fórmula

- 15  $-(CH_2)_n-R^7$

- en donde n es un número de 0 a 4 y  $R^7$  representa un anillo de 3 a 7 miembros comprendiendo de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre, cuyo anillo
- 20 puede estar no sustituido o sustituido por uno o más átomos de halógeno o grupos hidroxilo, fenilo, alcoxycarbonilo, amino, mono-alquilamino, di-alquilamino o hidroxycarbonilo, o uno o más grupos alquilo los cuales pueden estar no sustituidos o sustituidos por uno o más átomos de halógeno o grupos
- 25 hidroxilo, fenilo, alcoxycarbonilo, amino, mono- o di-alquilamino o hidroxycarbonilo;

$R^6$  representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo; y el grupo  $SO_2NR^6R^5$  está en la posición 4 ó 5 del grupo fenilo;

- 30 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Los grupos alquilo y fragmentos como a los que se refieren los grupos alcoxi, alquilcarbamoilo, mono- o di-alquilamino, carbamoilalquilo, alquiltio, oxoalquilo, alquilendioxi y alcoxycarbamoilo, mencionados en relación a



los grupos  $R^1$  a  $R^7$  son normalmente alquilo "inferiores", esto es conteniendo de 1 a 6, especialmente de 1 a 4 átomos de carbono, siendo la cadena hidrocarbonada lineal o ramificada. Los grupos alquilo preferidos incluyen metilo, etilo, propilo y n-butilo.

Los grupos alquenilo y alquinilo mencionados en relación con los grupos  $R^1$  a  $R^7$  son normalmente grupos alquenilo y alquinilo "inferiores", es decir contienen de 2 a 6 y especialmente de 2 a 4 átomos de carbono. Los grupos alquenilo preferidos incluyen vinilo, alilo y buten-2-ilo. Los grupos alquinilo preferidos incluyen propargilo y butinilo.

Los grupos cicloalquilo mencionados en relación a los grupos  $R^1$  a  $R^5$  son preferentemente grupos  $C_{3-10}$  cicloquilos, más preferentemente grupos  $C_{3-7}$  cicloalquilos como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. Los grupos cicloalquil-alquilo mencionados en relación con los grupos  $R^1$  a  $R^4$  comprenden un grupo alquilo como se ha especificado anteriormente unido a un grupo cicloalquilo como se ha especificado anteriormente. Los grupos cicloalquil-alquilo preferidos incluyen ciclopropilmetileno, ciclopropiletileno, ciclopentilmetileno, ciclopentiletileno, ciclohexilmetileno y ciclohexiletileno.

Los átomos de halógeno mencionados en relación con los grupos  $R^1$  a  $R^5$  y  $R^7$  son preferentemente átomos de cloro ó flúor.

En los compuestos preferidos de la presente invención  $R^5$  no es un átomo de hidrógeno o un grupo  $C_{1-3}$  alquilo cuando  $R^4$  es un átomo de hidrógeno o un grupo  $C_{1-3}$  alquilo.

Para los compuestos de la invención en donde  $R^4$  y  $R^5$  juntos con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo, el anillo puede ser saturado o insaturado como un grupo piperidilo, pirrolidilo, azetidino, aziridilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, pirrolilo,

11 28.07.99

6

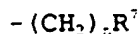
pirazolilo, imidazolilo, imidazolidinilo, pirazolinilo, indolinilo o isoindolinilo, siendo el grupo sustituido o no sustituido. En los compuestos preferidos de la invención el anillo formado por R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y el átomo de nitrógeno al cual están unidos es un grupo sustituido o no sustituido piperidilo, piperazinilo, morfolinilo o pirazolilo, preferentemente un grupo 4-hidroxipiperidilo, 4-carbamoilpiperidilo, piperazinilo, 4-metilpiperazinilo, 4-hidroxiethylpiperazinilo, morfolinilo o aminopirazolilo.

10 Para los compuestos de la presente invención en donde R<sup>5</sup> representa un grupo de fórmula:



15 n puede representar 0, 1, 2, 3, ó 4, preferentemente 0, 1 ó 2, R<sup>7</sup> puede ser saturado o insaturado y puede representar un grupo piperidilo, pirrolidilo, azetidilo, aziridilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, pirrolilo, imidazolilo, imidazolidinilo, pirazolinilo, indolinilo, isoindolinilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, indolizínilo, isoindolilo, indolilo, indazolilo, purínilo, quinolizínilo, isoquinolilo, quinolilo, ftalazinilo, naftiridinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, quinolinilo, pteridinilo, quinuclidinilo, triazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo o tienilo, cuyo grupo puede estar sustituido o no sustituido. En los compuestos preferidos de la presente invención en donde R<sup>5</sup> es un grupo de fórmula

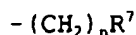
30



R<sup>7</sup> es un grupo piridilo, piperidilo, piperazinilo, quinuclidinilo, triazolilo o tetrazolilo.

En los compuestos de la presente invención en donde R<sup>5</sup>

no es un grupo de fórmula



- 5  $R^5$  preferentemente representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquenoilo, alquinoilo, cicloalquilo, alquilcarbamoilo, aminocarboiminoilo o un grupo  $C_{1-6}$  alquilo no sustituido o un grupo  $C_{1-6}$  alquilo sustituido por uno o más átomos de halógeno o grupos hidroxilo, alcoxi, alquiltio, oxo, hidroxycarbonilo, alcoxycarbonilo, carbamoilo, alquilcarbamoilo o mono- o di- alquilamino.

- En los compuestos preferidos de la presente invención  $R^5$  representa un grupo n-butilo, hidroxietilo, propargilo, carbamoilmetileno, ciclopentilo, piridilo, piridilmetileno, metilpiperidilo, benzilpiperidilo, N-morfolinetileno, metilpiperazinilo, quinuclidinilo, triazolilo o tetrazolilo.

- En los compuestos preferidos de la presente invención  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  cada uno independientemente representa un grupo alquilo, cicloalquilo, cicloalquil-alquilo, benzilo o benzilo sustituido. Más preferentemente,  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  cada uno independientemente representan un grupo metilo, etilo, propilo, n-butilo, ciclohexilmetileno, ciclopropilmetileno, benzilo o piperonilo.

- En los compuestos preferidos de la presente invención en donde  $R^4$  y  $R^5$  junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos no forman un anillo heterocíclico,  $R^4$  preferentemente representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo sustituido o no sustituido, más preferentemente un grupo metilo o hidroxietilo.

- En los compuestos preferidos de la presente invención  $R^6$  representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo.

En los compuestos preferidos de la presente invención el grupo  $-SO_2NR^4R^5$  está en la posición 5 del grupo fenilo al cual está unido.

M 28.07.99

8

De especial interés son:

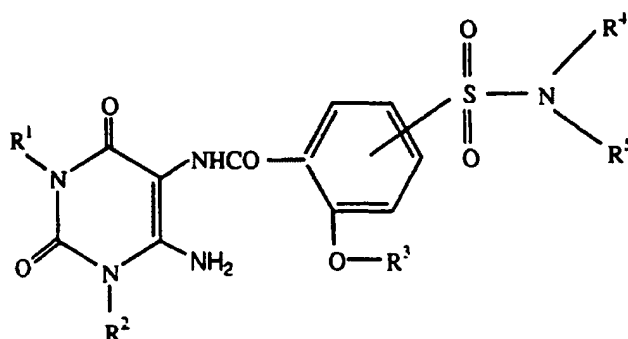
- 1-metil-3-n-butil-8-[2-propoxi-5-(pirid-4-ilaminosulfonil)fenil]-xantina,  
 5 1-metil-3-propil-8-[2-etoxi-5-(1,2,4-triazol-3-ilaminosulfonil)fenil]-xantina,  
 1-metil-3-propil-8-[2-propoxi-5-(1,2,4-triazol-3-ilaminosulfonil)fenil]-xantina,  
 1-metil-3-propil-8-[2-propoxi-5-(4-carbamoilpiperid-1-  
 10 ilsulfonil)fenil]-xantina,  
 1-metil-3-propil-8-[2-propoxi-5-(4-metilpiperacín-1-ilsulfonil)fenil]-xantina y  
 1-metil-3-n-butil-8-[2-propoxi-5-(morfolin-4-  
 ilsulfonil)fenil]-xantina.

15 De acuerdo con un aspecto de la presente invención, los...  
 derivados 8-fenilxantina de fórmula general (I) en la cual  $R^6$ ...  
 es hidrógeno, se preparan por ciclación de un compuesto...  
 uracilo de fórmula general:

20

25

30



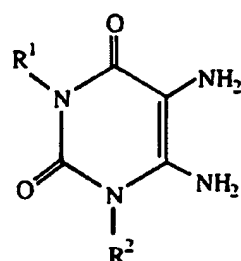
(II)

(en donde  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  y  $R^5$  son como se han definido anteriormente) por aplicación de métodos de ciclación descritos en la bibliografía, por ejemplo calentando con una disolución acuosa de hidróxido sódico o potásico,

preferentemente en el punto de ebullición de la mezcla de reacción. Después de acidificar la mezcla de reacción, el derivado xantina de fórmula general (I) se aísla por los métodos conocidos.

- 5 Los compuestos de partida 5-acilamido-uracilo de fórmula general (II) se obtienen por reacción de un correspondiente 5,6-diaminouracilo de fórmula general (III):

10

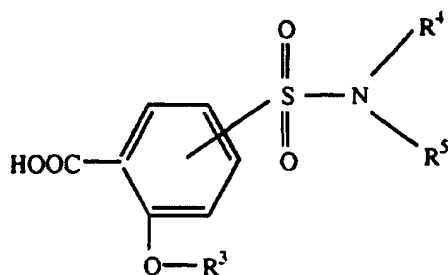


(III)

15

- (en donde R¹ y R² son como se han definido anteriormente) con  
20 un ácido carboxílico de fórmula general (IV):

25



(IV)

30

(en donde R³, R⁴ y R⁵ son como se han definido anteriormente) en un disolvente orgánico, preferentemente un disolvente aprotico polar como cloruro de metileno, dioxano o

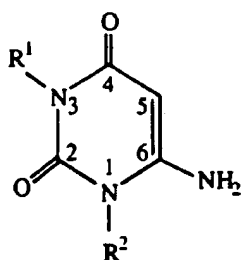
M 28.07.99

10

tetrahidrofurano, en presencia de un agente deshidratante como 1,3-diciclohexilcarbodiimida y un catalizador nucleofílico como 4-dimetilaminopiridina, y a una temperatura comprendida entre 40°C y el punto de ebullición del disolvente.

Los 5,6-diaminouracilos de fórmula general (III) se preparan a partir del correspondiente 6-aminouracilo de fórmula general (V):

10



15

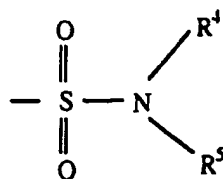
(V)

(en donde R¹ y R² son como se han definido anteriormente) por nitrosación en la posición 5 utilizando por ejemplo una mezcla de nitrito sódico y ácido acético a una temperatura entre 10°C y 80°C para dar el correspondiente derivado 5-nitroso, y reducción del compuesto 5-nitroso con ditionito sódico en hidróxido amónico acuoso a una temperatura entre 40°C y 90°C para dar el compuesto diamino.

Los 6-aminouracilos de fórmula general (V) se preparan a partir de la correspondiente urea N,N'-disustituída por métodos conocidos en la bibliografía, por ejemplo V. Papesch y E.F. Schroeder, J. Org. Chem., 16, 1879-90, (1951).

Los derivados 8-fenilxantina de fórmula general (I) en los cuales R⁵ es hidrógeno y el grupo de fórmula (VI):

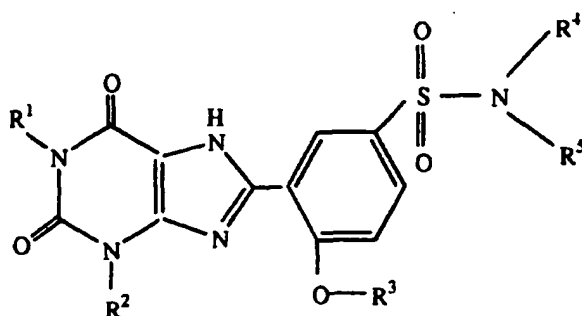
5



(VI)

10 (en donde  $\text{R}^4$  y  $\text{R}^5$  son como se ha definido anteriormente) están en posición cinco del anillo fenilo al cual está unido, es decir las 8-fenilxantinas de fórmula (VII):

15

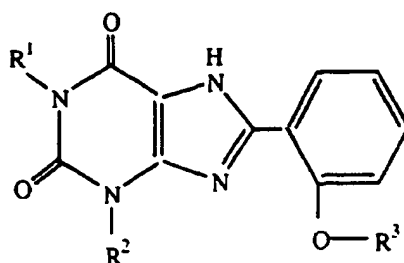


(VII)

20

25 en la cual  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$ ,  $\text{R}^4$  y  $\text{R}^5$  son como se han definido anteriormente, se preparan también de acuerdo con otro aspecto de la presente invención a partir del correspondiente compuesto de fórmula (VIII):

30



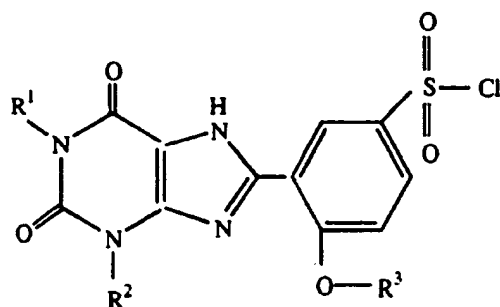
(VIII)

M 28.07.99

12

en donde  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  son como se han definido anteriormente,  
por reacción con un exceso de ácido clorosulfónico,  
preferentemente en atmósfera de nitrógeno a una temperatura  
comprendida entre  $-5^{\circ}\text{C}$  a  $10^{\circ}\text{C}$  y siendo el disolvente el mismo  
5 ácido clorosulfónico. De esta forma se obtiene el cloruro de  
sulfonilo de fórmula (IX):

10

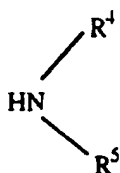


(IX)

15

en donde  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  son como se ha definido anteriormente, el  
cual por posterior reacción con la correspondiente amina (X)

20



(X)

25

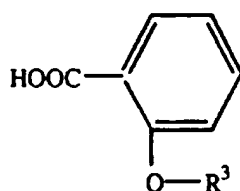
30 en donde  $R^4$  y  $R^5$  son como se ha definido anteriormente, da el  
derivado 8-fenilxantina de fórmula general (I). La reacción  
se lleva a cabo en un disolvente orgánico, preferentemente un  
disolvente orgánico aprotico polar como dioxano, cloruro de  
metileno o tetrahidrofurano, a una temperatura desde  $10^{\circ}\text{C}$  a



40°C y en presencia de una base orgánica, preferentemente una base amina como trietilamina. El derivado 8-fenilxantina obtenido se aísla entonces por los métodos usuales conocidos en la bibliografía.

- 5 Los compuestos intermedios de fórmula (VIII) se preparan partiendo de 5,6-diaminouracilo de fórmula (III) y el correspondiente ácido carboxílico de fórmula general (XI):

10



(XI)

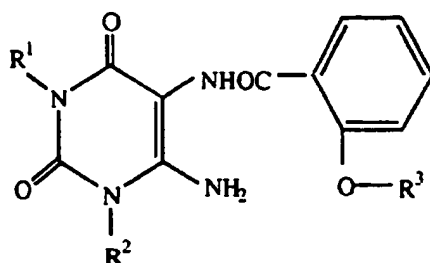
15

- en donde R<sup>3</sup> es como se ha definido antes. En este caso, también se puede usar un derivado reactivo del ácido carboxílico (XI), como un haluro o anhídrido de ácido en lugar del ácido carboxílico. La reacción entre el 5,6-diaminouracilo de fórmula (III) y el derivado reactivo del ácido carboxílico (XI) se lleva a cabo en un disolvente, preferentemente un disolvente aprótico polar como N,N-dimetilformamida, dioxano, acetona o tetrahidrofurano, en presencia de una base orgánica, preferentemente una base amina como trietilamina y a una temperatura desde 15°C a 40°C. Así se obtiene el correspondiente compuesto uracilo de fórmula (XII):
- 20
- 25
- 30

14 28.07.99

14

5



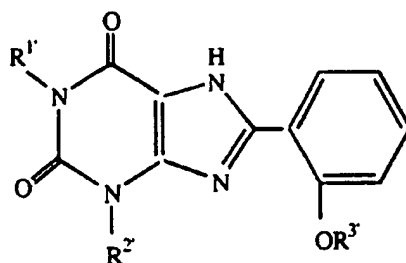
(XII)

10

en donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son como se ha definido anteriormente, y se trata con una base inorgánica como hidróxido sódico o potásico como se ha descrito anteriormente para los derivados 8-fanilxantina de fórmula (I). De esta forma se obtiene el correspondiente compuesto de fórmula (VIII).

Los derivados 8-fenilxantina de fórmula general (I) en los cuales R<sup>6</sup> es un grupo alquilo y R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son distintos de hidrógeno, se preparan según un posterior aspecto de la presente invención, a partir del correspondiente compuesto de fórmula (XIII):

25



(XIII)

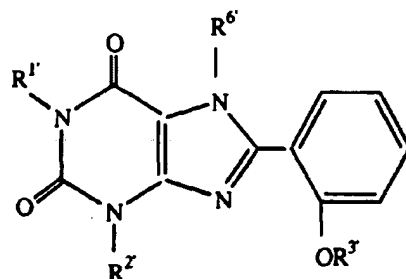
30

(en donde R<sup>1'</sup>, R<sup>2'</sup> y R<sup>3'</sup> son como se han definido para R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> excepto que son diferentes de hidrógeno) por reacción con

un sulfato de alquilo o haluro de alquilo (preferentemente yoduro o bromuro de alquilo), en un disolvente inerte como N,N-dimetilformamida, dioxano o tetrahidrofurano, a una temperatura desde 20°C a 120°C y en presencia de una base inorgánica como hidruro o amida de sodio o potasio. De esta forma, se obtiene el correspondiente intermedio alquilado de fórmula (XIV).

10

15



(XIV)

en donde R¹, R² y R³ son como se ha definido anteriormente, y R⁶ es un grupo alquilo. El compuesto (XIV) se trata después como los compuestos (VIII) y (IX) para obtener el correspondiente derivado 8-fenilxantina de fórmula (I) en la cual R⁵ es un grupo alquilo.

Los derivados 8-fenilxantina de fórmula (I) se pueden transformar por métodos conocidos en sales farmacéuticamente aceptables, preferentemente sales de adición ácida por tratamiento con ácidos orgánicos o inorgánicos como fumárico, tartárico, succínico o clorhídrico. También los derivados 8-fenilxantina de fórmula (I) en los cuales existe la presencia de un grupo ácido, pueden ser transformados en sales farmacológicamente aceptables con, por ejemplo, metales alcalinos como sodio o potasio por reacción con un hidróxido de metal alcalino.

La fosfodiesterasa específica de GMP cíclico (PDE 5) se

M 28.07.99

16

aisló de lisatos de plaquetas humanas por cromatografía de intercambio iónico utilizando una columna Mono-Q. La actividad enzimática se determinó utilizando GMP cíclico [3H] 0,25 Mμ como sustrato. La purificación de la enzima y la  
5 valoración de la actividad inhibitoria PDE 5 de nuestros compuestos se realizaron esencialmente como se describe por Gristwood et al. (Br. J. Pharmacol. 105, 985-991, 1992).

Los resultados de este ensayo se presentan en la Tabla

1.

10

+

-

5

9

TABLA 1

5

10

Compuesto (*)	Actividad PDE 5 de tejidos humanos IC <sub>50</sub> (nM)
11	9
20	12
21	3
51	9
57	19
67	58

15 (\*) Ver estructuras en Tablas 2 y 3.

Como se vé en la Tabla 1, los compuestos de fórmula (I) son potentes inhibidores de la fosfodiesterasa específica de GMP cíclico (PDE 5) y son útiles en el tratamiento de angina estable, inestable y variante, hipertensión, hipertensión pulmonar, fallo cardíaco congestivo, fallo renal, aterosclerosis, condiciones de reducción de la potencia de los vasos sanguíneos, enfermedad vascular periférica, trastornos vasculares (por ejemplo enfermedad de Raynaud), trombosis, bronquitis, asma crónica, asma alérgica, rinitis alérgica, glaucoma, disfunción eréctil masculina, disfunción sexual femenina y enfermedades caracterizadas por trastornos de la motilidad intestinal, por ejemplo síndrome intestinal irritable.

30 De acuerdo con esto, los derivados 8-fenilxantina de fórmula (I) y sales farmacéuticas aceptables de los mismos, y composiciones farmacéuticas comprendiendo tales compuestos

11 28.07.99

18

y/o sales de los mismos, se pueden usar en métodos de tratamiento de trastornos del cuerpo humano que comprenden la administración al paciente que requiere este tratamiento de una cantidad efectiva de un derivado 8-fenilxantina de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

La presente invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden, como un ingrediente activo, al menos un derivado 8-fenilxantina de fórmula (I) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo en asociación con un excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable. Los ingredientes activos pueden comprender 0,001% a 99% en peso, preferentemente 0,01% a 90% en peso de la composición dependiendo de la naturaleza de la formulación y si se requiere una posterior dilución antes de la administración.

Preferentemente las composiciones se efectúan en forma apropiada para administración oral, tópica, nasal, rectal, percutánea o inyectable.

Los excipientes farmacéuticamente aceptables que se mezclan con el compuesto activo, o sales de tal compuesto, para formar las composiciones de la presente invención son bien conocidos y los excipientes adecuados utilizados dependen del método de administración de las composiciones.

Las composiciones de la presente invención se adaptan preferentemente para la administración inyectable y oral. En este caso, las composiciones para administración oral pueden tomar la forma de comprimidos, comprimidos de liberación retardada, comprimidos sublinguales, cápsulas o preparaciones líquidas, como mezclas, elixires, jarabes o suspensiones, conteniendo todos el compuesto de la invención; tales preparaciones se realizan por métodos bien conocidos.

Los diluyentes que se pueden usar en la preparación de las composiciones incluyen diluyentes líquidos y sólidos, los cuales son compatibles con el ingrediente activo, junto con

agentes colorantes o saborizantes, si se desea. Los comprimidos o cápsulas pueden contener convenientemente entre 2 y 500 mg de ingrediente activo, o la cantidad equivalente de la sal del mismo.

- 5 Las composiciones líquidas adaptadas para uso oral pueden estar en forma de soluciones o suspensiones. Las soluciones pueden ser acuosas de una sal soluble u otro derivado del compuesto activo en asociación con, por ejemplo, sacarosa para formar un jarabe. Las suspensiones pueden  
10 incluir un compuesto activo insoluble de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en asociación con agua, junto con un agente espesante o edulcorante.

- Las composiciones para inyección parenteral se preparan a partir de sales solubles, las cuales pueden o no ser  
15 liofilizadas y pueden estar disueltas en medios acuosos libres de pirógenos u otro fluido apropiado para inyección parenteral.

- Las dosis efectivas están normalmente en el rango de 10-600 mg de ingrediente activo por día. La dosis diaria se  
20 puede administrar en uno o más tratamientos, preferentemente de 1 a 4 tratamientos por día.

La invención se ilustra por los siguientes Ejemplos, los cuales no limitan el objeto de la misma.

25 EJEMPLO 1

- a) A una disolución de 1-propil-3-metil-5,6-diaminouracilo (6,1 g; 0,031 moles) y trietilamina (3,1 g = 4,2 ml; 0,031 moles) en N,N-dimetilformamida (60 ml), se  
30 añade lentamente a una temperatura entre 15°C y 20°C otra disolución de cloruro de 2-etoxibenzoilo (6,2 g; 0,034 moles) en N,N-dimetilformamida. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 20 horas, el disolvente se separa por destilación a presión reducida, el residuo se trata con acetato de etilo y la disolución resultante se lava

11.28.07.99

20

con agua. Después de deshidratar ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) el disolvente se elimina a vacío, el aceite residual se trata con agua (275 ml) y disolución acuosa 2N de hidróxido sódico (100 ml), y la mezcla se hierve a reflujo durante una hora. La disolución  
5 resultante se enfría, se lava con eter etílico y la disolución acuosa se trata con ácido acético hasta pH ácido (se necesitan 12 ml de ácido acético). El sólido precipitado se recoge por filtración, se lava con agua y eter etílico y se seca en estufa de vacío. Se obtiene 1-metil-3-propil-8-(2-  
10 etoxifenil)-xantina en forma de un sólido de color crema pálido (4,7 g; rendimiento 46%), p.f. 205-206°C (después de recrystalizar con isopropanol).

b) Se enfría a 0°C ácido clorosulfónico (12,4 ml) y  
mientras se agita y manteniendo atmósfera de nitrógeno, se  
15 añade el compuesto obtenido anteriormente (4,5 g; 0,0137 moles) en el tiempo de 10 minutos. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 15 horas, se vierte sobre agua-  
hielo (80 ml) y se extrae con cloruro de metileno. La disolución orgánica se lava con agua, se deshidrata ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ),  
20 el disolvente se elimina a vacío y el residuo se recoge por filtración con éter etílico. Se obtiene un sólido blanco de 1-metil-3-propil-8-(2-etoxi-5-clorosulfonilfenil)-xantina  
impuro (4,8 g; rendimiento 83%) el cual se purifica por recrystalización con acetonitrilo.

25 c) A una disolución de 1-metilpiperazina (0,13 g; 0,00125 moles) y trietilamina (0,13 g; 0,00125 moles) en cloruro de metileno (30 ml), se añade lentamente el compuesto  
obtenido anteriormente en el apartado b) (0,53 g; 0,00125 moles) y la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente  
30 durante 20 horas. Cristaliza un sólido el cual se recoge por filtración, se lava con cloruro de metileno y éter etílico y se seca. Se obtiene 1-metil-3-propil-8-[2-etoxi-5-(4-metilpiperazin-1-ilsulfonil)fenil]-xantina (0,43 g; rendimiento 72%) el cual se purifica por cromatografía de



flash utilizando gel de sílice y una mezcla de cloruro de metileno-metanol (15:1) como eluyente. Punto de fusión 174°C. (Compuesto 56 en Tabla 3).

## 5 EJEMPLO 2

Una mezcla de 1-bencil-3-metil-5,6-diaminouracilo (0,36 g; 1,48 mmoles), ácido 2-propoxi-5-(4-morfolinilsulfonil)-benzoico (0,49 g; 1,48 mmoles), 1,3-diciclohexilcarbodiimida (0,30 g; 1,48 mmoles) y 4-dimetilaminopiridina (0,18 g; 1,48 mmoles) en cloruro de metileno (15 ml), se hierve a reflujo durante 20 horas. El disolvente se separa por destilación a vacío, se añade disolución acuosa 2N de hidróxido sódico (10 ml) y se hierve a reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfría, se filtra y el residuo se lava con etanol (4 ml). La disolución filtrada se trata con ácido acético hasta pH=6, después se extrae con acetato de etilo y la disolución orgánica se lava con agua y salmuera. Después de deshidratar ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) el disolvente se elimina por destilación a vacío y el sólido residual de color naranja (0,43 g) se purifica por cromatografía de flash utilizando gel de sílice y acetato de etilo como eluyente. Se obtiene 1-metil-3-bencil-8-[2-propoxi-5-(morfolin-4-ilsulfonil)fenil]-xantina (0,30 g; rendimiento 37,6%), p.f. 218°C. (Compuesto 71 en Tabla 3).

25

## EJEMPLO 3

a) A una disolución de 1-metil-3-n-butil-8-(2-etoxifenil)-xantina (1,5 g; 0,0044 moles) en N,N-dimetilformamida (20 ml), se añade lentamente hidruro sódico en forma de dispersión en aceite mineral al 60% (0,18 g; 0,0045 moles), y la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente hasta que se completa la liberación de hidrógeno. Después de calentar a 60°C durante 15 minutos, se añade sulfato de dimetilo (0,73 g; 0,0058 moles), se agita a

temperatura ambiente durante 30 minutos y a 110°C durante otras 4 horas. La mezcla de reacción se enfría y se vierte en agua, se extrae con acetato de etilo y la disolución orgánica se lava sucesivamente con agua, hidróxido sódico 2N y agua.

5 Después de deshidratar ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) el disolvente se elimina a presión reducida y el sólido obtenido se trata con una mezcla de éter etílico-éter diisopropílico y se recoge por filtración. Se obtiene 1,7-dimetil-3-n-butil-8-(2-etoxifenil)-xantina (1,1 g; rendimiento 70%) p.f. 135°C.

10 b) El compuesto obtenido anteriormente (1 g; 0,0028 moles) se añade lentamente a ácido clorosulfónico (3 ml), a la temperatura de 0°C, mientras se mantiene atmósfera de nitrógeno. Después de agitar a temperatura ambiente durante 20 horas, la mezcla de reacción se vierte en agua-hielo y se  
15 extrae con cloruro de metileno. La disolución orgánica se lava con agua, se deshidrata ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), el disolvente se elimina por destilación a vacío y el residuo obtenido se trata con una mezcla de éter etílico-éter diisopropílico. Se  
obtiene 1,7-dimetil-3-n-butil-8-[2-etoxi-5-(clorosulfonil)fenil]-xantina en forma de sólido blanco (1,1 g; rendimiento 86%).

c) A una disolución de 1-metilpiperazina (0,075 g; 0,00075 moles) y trietilamina (0,076 g; 0,00075 moles) en cloruro de metileno (25 ml) se añade lentamente el compuesto  
25 obtenido anteriormente en b) (0,34 g; 0,00075 moles) y la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 20 horas. Se añade cloruro de metileno (30 ml), se lava con agua, se decanta, y la disolución orgánica se deshidrata ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y el disolvente se separa por destilación a vacío.  
30 El residuo se trata con éter etílico y se recoge por filtración obteniéndose 1,7-dimetil-3-n-butil-8-[2-etoxi-5-(4-metilpiperazin-1-ilsulfonil)fenil]-xantina (0,31 g; rendimiento 80%), p.f. 144°C. (Compuesto 61 en Tabla 3).

Los derivados 8-fenilxantina de fórmula general (I)

00 70 82 11

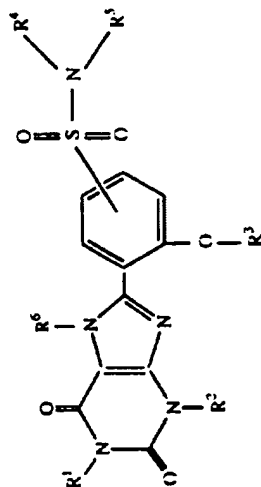
23

incluidos en las Tablas 2 y 3, se preparan de acuerdo con los procedimientos descritos en estos Ejemplos, pero con los compuestos de partida apropiados.

5

0  
1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9

TABLA 2



Com- puesto	$R^1$	$R^2$	$R^3$	$R^4$	$R^5$	Posición Sulfona- mida	$R^6$	Método Ejemplo	P.f. °C
1	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	5	H	1	274
2	"	"	"	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	"	"	"	209
3	"	"	"	H	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	"	"	"	251
4	"	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	HOCH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	HOCH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	"	"	"	224
5	"	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	propargil	"	"	"	245
6	"	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	"	H <sub>2</sub> N-CO-CH <sub>2</sub>	"	"	"	285
7	"	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	"	ciclopentil	"	"	"	242
8	"	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	"	4-piridil	"	"	"	310
9	"	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	"	"	"	"	"	"	302
10	"	"	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	"	"	"	"	"	301-303

TABLA 2 (Cont....)


Com- puesto	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	Posición Sulfona- mida	R <sup>6</sup>	Método Ejemplo	P.f. °C
11	CH <sub>3</sub>	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	4-piridil	5	H	1	264
12	"	ciclo- hexil-CH <sub>2</sub>	"	"	"	"	"	"	246
13	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	"	"	"	"	"	"	"	197-199
14	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	"	"	4-piridil-CH <sub>2</sub>	"	"	"	257
15	"	"	"	"	1-CH <sub>3</sub> -4- piperidil	"	"	"	211
16	"	"	"	"	1-bencil-4- piperidil	"	"	"	186
17	"	"	"	"		"	"	"	174
18	"	"	"	"	4-CH <sub>3</sub> - piperazinil	"	"	"	159
19	"	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	"	3-quinuclidinil	"	"	"	277-279
20	"	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	"	"	1,2,4-triazol- 3-il	"	"	"	228
21	"	"	"	"	"	"	"	"	229

TABLA 2 (Cont....)

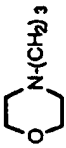
Com- puesto	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	Posición Sulfona- mida	R <sup>6</sup>	Método Ejemplo	p.f. °C
22	CH <sub>3</sub>	ciclo- hexil-CH <sub>2</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	1,2,4- triazol-3-il	5	H	1	245
23	"	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	"	tetrazol-5-il	"	"	"	256-258
24	"	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	"	"	"	"	"	"	224-226
25	"	"	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	"	"	"	"	"	189-190
26	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	"	"	"	"	"	"	204-206
27	CH <sub>3</sub>	"	"	"	"	"	"	"	181-182
28	"	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	"	HOCH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	HOCH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	"	"	"	172
29	"	"	"	"	H	"	"	"	260
30	"	"	"	CH <sub>3</sub>	"	"	"	"	264
31	"	"	"		"	"	"	"	148

TABLA 2 (Cont....)



Com- puesto	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	Posición Sulfona- mida	R <sup>6</sup>	Método Ejemplo	p.f. °C
32	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	 N-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	H	5	H	1	182
33	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	"	"	1,2,4- triazol- 3-il	"	"	"	"	223
34	CH <sub>3</sub>	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	4-piridil	"	"	"	"	295-296
35	"	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	(CH <sub>3</sub> )NCH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	"	"	"	"	215
36	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	"	"	4-piridil	"	"	"	"	239
37	CH <sub>3</sub>	"	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	"	"	"	264
38	"	"	n- C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	"	"	"	"	"	201
39	"	"	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	 -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	H	"	"	"	199

TABLE 2 (Cont...)


Com- puesto	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	Posición Sulfona- mida	R <sup>6</sup>	Método Ejemplo	P.f. °C
40	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	1- imidazolil- -(CH <sub>3</sub> ),	H	5	H	1	177
41	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	"	"	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	"	"	"	193
42	CH <sub>3</sub>	"	1- C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	"	"	"	"	"	235
43	"	"	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	2,2,6,6- tetrametil- 4-piperidil	H	"	"	"	243
44	"	"	"	H <sub>2</sub> N-CN <sub>H</sub>	"	"	"	"	337-338
45	"	"	"		"	"	"	"	195



TABLA 3

Com- puesto	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	$\begin{array}{c} R^4 \\ \diagup \\ N \\ \diagdown \\ R^5 \end{array}$	Posición Sulfona- mida	R <sup>6</sup>	Método Ejemplo	P.f. °C
46	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	4-hidroxi-1- piperidil	5	H	1	267
47	"	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	"	"	"	"	"	241
48	"	"	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	"	"	"	"	227
49	"	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	4-carbamoil-1- piperidil	"	"	"	289
50	"	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	"	"	"	"	"	288-289
51	"	"	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	"	"	"	"	279
52	"	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	"	"	"	"	"	283
53	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	"	"	"	"	"	"	170-171
54	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	1-piperazinil	"	"	"	271
55	"	"	"	4-CH <sub>3</sub> - piperazinil	"	"	"	255
56	"	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	"	"	"	"	"	174
57	"	"	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	"	"	"	"	189
58	"	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	"	"	"	"	"	155
59	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	"	"	"	"	"	"	140

TABLA 3 (Cont....)

Com- puesto	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	$\begin{array}{c} R^4 \\ \diagup \\ N \\ \diagdown \\ R^5 \end{array}$	Posición Sulfona- mida	R <sup>6</sup>	Método Ejemplo	P.f. °C
60	CH <sub>3</sub>	ciclo- hexil-CH <sub>2</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	4-CH <sub>3</sub> - piperazinil	5	H	1	202
61	"	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	"	"	CH <sub>3</sub>	3	144
62	"	CH <sub>3</sub>	"	4-hidroxietyl- piperazinil	"	H	1	270
63	"	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	"	"	"	"	189
64	"	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	4-morfolinil	"	"	"	261
65	"	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	"	"	"	"	"	212-214
66	"	"	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	"	"	"	"	208
67	"	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	"	"	"	"	"	184
68	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	"	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	"	"	"	"	132
69	CH <sub>3</sub>	ciclo- propil-CH <sub>2</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	"	"	"	2	192



TABLA 3 (Cont....)

Com- puesto	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	$\begin{array}{c} R^4 \\ \diagdown \\ N \\ \diagup \\ R^5 \end{array}$	Posición Sulfona- mida	R <sup>6</sup>	Método Ejemplo	P.f. °C
78	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	4-hidroxietyl- piperazinil	5	H	1	160
79	CH <sub>3</sub>	"	CH <sub>3</sub>	"	"	"	"	225
80	"	"	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	4-CH <sub>3</sub> - piperazinil	"	"	"	225
81	"	"	CH <sub>3</sub>	4-carbamoyl-1- piperidil	"	"	"	287
82	"	"	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	"	"	"	"	254
83	"	"	"	4-hidroxietyl- piperazinil	"	"	"	180
84	"	"	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	1-piperazinil	"	"	"	198
85	"	"	1-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	4-CH <sub>3</sub> - piperazinil	"	"	"	206



TABLA 3 (Cont....)

Com- puesto	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	$\begin{array}{c} R^4 \\ \diagdown \\ N \\ \diagup \\ R^5 \end{array}$	Posición Sulfona- mida	R <sup>6</sup>	Método Ejemplo	p.f. °C
95	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	4-CH <sub>3</sub> - piperazinil	5	CH <sub>3</sub>	3	144
96	"	1-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	"	4-hidroxietil- piperazinil	"	H	1	183
97	"	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	"	"	"	"	"	107-108

23.07.99

14 28.07.99

35

Los Ejemplos 4 y 5 ilustran las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención y procedimiento para su preparación.

5 EJEMPLO 4

50.000 Cápsulas conteniendo cada una 100 mg de 1-metil-3-propil-8-[2-etoxi-5-(4-metilpiperazin-1-ilsulfonil)fenil]-xantina (ingrediente activo) se preparan de acuerdo con la siguiente formulación:

10

Ingrediente activo	5 Kg
Lactosa monohidrato	10 Kg
Dióxido de silicio coloidal	0,1 Kg
Almidón de maíz	1 Kg
15 Estearato magnésico	0,2 Kg

Procedimiento

Los ingredientes anteriores se tamizan a través de un tamiz de 60 mallas, y se cargan en un mezclador apropiado y se llenan en 50.000 cápsulas de gelatina.

20

EJEMPLO 5

50.000 Comprimidos conteniendo cada uno 50 mg de 1-metil-3-propil-8-[2-etoxi-5-(4-metilpiperazin-1-ilsulfonil)fenil]-xantina (ingrediente activo) se preparan a partir de la siguiente formulación:

25

Ingrediente activo	2,5 Kg
Celulosa microcristalina	1,95 Kg
30 Lactosa anhidra	9,95 Kg
Carboximetil almidón	0,4 Kg
Estearil fumarato sódico	0,1 Kg
Dióxido de silicio coloidal	0,1 Kg

M 28.07.99

36

Procedimiento

Todos los polvos se pasan a través de un tamiz con una  
apertura de 0,6 mm, después se mezclan en un mezclador  
apropiado durante 20 minutos y se comprimen en comprimidos de  
5 300 mg utilizando un disco de 9 mm y punzones apropiados. El  
tiempo de desintegración de los comprimidos es de 3 minutos  
aproximadamente.

4

5

6

7



11 28.07.99

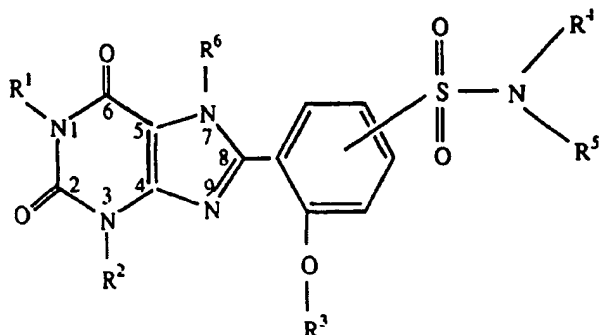
37

# REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):

5

10



(I)

15

en donde:

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> cada uno independientemente representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquénilo, alquinilo, cicloalquilo, o alquilcarbamoilo o un grupo alquilo el cual puede estar no sustituido o sustituido por uno o más átomos de halógeno o grupos hidroxilo, alcoxi, cicloalquilo, alquiltio, amino, mono- o di-alquilamino, cicloalquilo, oxo, hidroxicarbonilo, alcóxicarbonilo, carbamoilo o alquilcarbamoilo, o un grupo bencilo o fenilo los cuales pueden estar no sustituidos o sustituidos por uno o más átomos de halógeno o grupos alquilo, hidroxilo, alquilendioxo, alcoxi, amino, mono- o di-alquilamino, nitro, ciano o trifluorometilo;

R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> juntos con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un anillo de 3 a 7 miembros comprendiendo un total desde 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre, cuyo anillo puede estar no sustituido o sustituido por uno ó dos átomos de halógeno o grupos hidroxilo, carbamoilo, hidroxicarbonilo, alcóxicarbonilo, amino, mono-

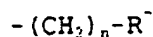
30

11.28.07.99

38

o di-alquilamino o uno o dos grupos alquilo los cuales pueden estar no sustituidos o sustituidos por uno o más grupos hidroxilo, amino o mono- o di-alquilamino, o

$R^4$  es como se ha definido para  $R^1$  y  $R^5$  representa un  
 5 átomo de hidrógeno o un grupo alquenoilo, alquinoilo, cicloalquilo, mono- o di-alquilamino, alquilcarbamoilo, aminocarboiminoilo o un grupo alquilo el cual puede estar no sustituido o sustituido por uno o más átomos de halógeno o grupos hidroxilo, alcoxi, cicloalquilo, alquiltio, oxo,  
 10 hidroxycarbonilo, alcóxicarbonilo, carbamoilo, alquilcarbamoilo, amino o mono- o di-alquilamino, o  $R^5$  representa un grupo de fórmula



15

en donde n es un número de 0 a 4 y  $R^7$  representa un anillo de  
 3 a 7 miembros comprendiendo de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre, cuyo anillo  
 puede estar no sustituido o sustituido por uno o más átomos  
 20 de halógeno o grupos hidroxilo, fenilo, alcóxicarbonilo, amino, mono-alquilamino, di-alquilamino o hidroxycarbonilo, o uno o más grupos alquilo los cuales pueden estar no sustituidos o sustituidos por uno o más átomos de halógeno o grupos  
 hidroxilo, fenilo, alcóxicarbonilo, amino, mono- o di-  
 25 alquilamino o hidroxycarbonilo;

$R^6$  representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo;  
 y el grupo  $SO_2NR^6R^5$  está en la posición 4 ó 5 del grupo fenilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

30 2. Un compuesto según la reivindicación 1 en donde  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  cada uno independientemente representa un grupo alquilo, cicloalquilo, cicloalquil-alquilo, bencilo o bencilo sustituido.

3. Un compuesto según la reivindicación 2 en donde  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  cada uno independientemente representa un grupo metilo, etilo, propilo, n-butilo, ciclohexilmetileno, ciclopropilmetileno, bencilo o piperonilo.
- 5 4. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores en donde  $R^4$  representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo sustituido o no sustituido.
5. Un compuesto según la reivindicación 4 en donde  $R^4$  representa un átomo de hidrógeno, un grupo metilo o un grupo  
10 hidroxietilo.
6. Un compuesto según cualquiera de las anteriores reivindicaciones caracterizado en que  $R^5$  no es un átomo de hidrógeno o un grupo  $C_{1-3}$  alquilo, cuando  $R^4$  es hidrógeno o un grupo  $C_{1-3}$  alquilo.
- 15 7. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores en donde  $R^5$  representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquenoilo, alquinilo, cicloalquilo, mono- o di-alquilamino, alquilcarbamoilo, aminocarboiminoilo o un grupo  $C_{4-6}$  alquilo no sustituido o un grupo  $C_{1-6}$  alquilo  
20 sustituido por uno o más átomos de halógeno o grupos hidroxialcoxi, cicloalquilo, alquiltio, oxo, hidroxicarbonilo, alcoxicarbonilo, carbamoilo, alquilcarbamoilo, amino, mono- o di-alquilamino, o  $R^5$  representa un grupo de fórmula  
25  $-(CH_2)_n-R^7$
- en donde n es un número de 0 a 4 y  $R^7$  representa un anillo de 3 a 7 miembros, comprendiendo de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre, cuyo anillo  
30 puede estar no sustituido o sustituido por uno o más átomos de halógeno o grupos hidroxifenilo, alcoxicarbonilo, amino, mono- o di-alquilamino o hidroxicarbonilo o más grupos alquilo los cuales pueden estar no sustituidos o sustituidos por uno o más átomos de halógeno o grupos hidroxifenilo,

alcoxicarbonilo, amino, mono- o di-alquilamino o hidroxycarbonilo.

8. Un compuesto según la reivindicación 7 en donde R<sup>5</sup> representa un grupo n-butilo, hidroxietilo, propargilo, carbamoil metileno, ciclopentilo, piridilo, piridil metileno, metil piperidilo, bencil piperidilo, N-morfolinil etileno, metil piperazinilo, quinuclidinilo, triazolil o tetrazolilo.

9. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en donde R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> juntos con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo de 5 ó 6 miembros comprendiendo un total de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre, cuyo anillo puede estar sustituido o no sustituido por uno o dos átomos de halógeno o grupos hidroxil, carbamoilo, hidroxycarbonilo, alcoxicarbonilo, amino o mono- o di-alquilamino o uno o dos grupos alquilo los cuales pueden estar no sustituidos o sustituidos por uno o más grupos hidroxil, amino o mono- o di-alquilamino.

10. Un compuesto según la reivindicación 9 en donde el anillo de 5 ó 6 miembros comprendiendo un total de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre, es un grupo piperidilo, piperazinilo, morfolino o pirazolilo sustituido o no sustituido.

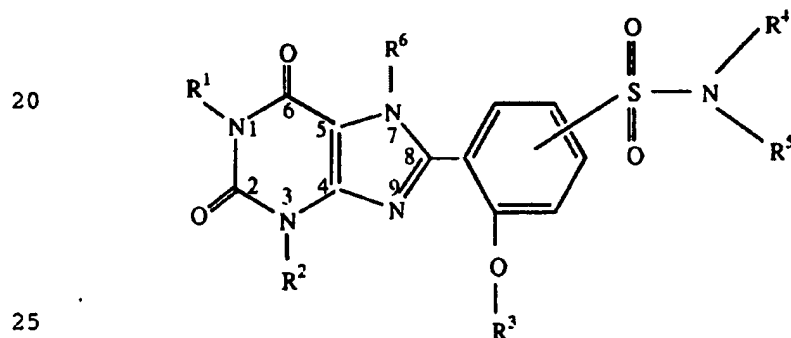
11. Un compuesto según la reivindicación 10 en donde el anillo de 5 ó 6 miembros comprendiendo un total de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre, es un grupo 4-hidroxipiperidilo, 4-carbamoilpiperidilo, piperazinilo, 4-metilpiperazinilo, 4-hidroxietilpiperazinilo, morfolinilo o aminopirazolilo.

12. Un compuesto según cualquiera de las anteriores reivindicaciones en donde R<sup>6</sup> representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo.

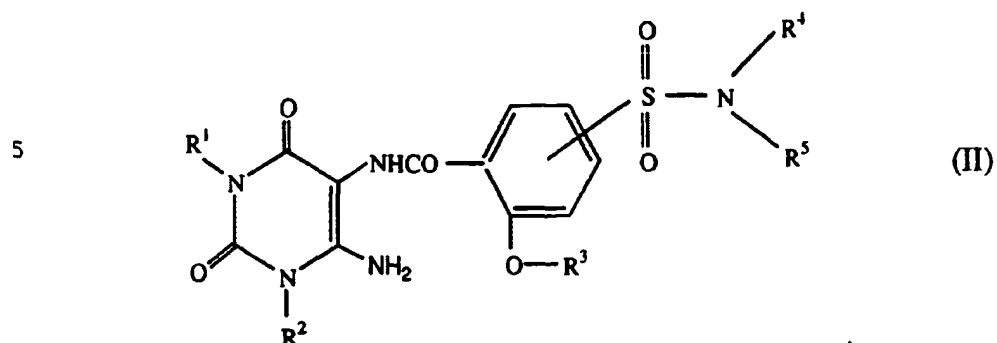
13. Un compuesto según cualquiera de las anteriores reivindicaciones en donde el grupo -SO<sub>2</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> está en la

posición 5 del grupo fenilo.

14. 1-metil-3-n-butil-8-[2-propoxi-5-(pirid-4-ilaminosulfonil)fenil]-xantina;  
1-metil-3-propil-8-[2-etoxi-5-(1,2,4-triazol-3-ilaminosulfonil)fenil]-xantina;  
5 1-metil-3-propil-8-[2-propoxi-5-(1,2,4-triazol-3-ilaminosulfonil)fenil]-xantina;  
1-metil-3-propil-8-[2-propoxi-5-(4-carbamoilpiperid-1-ilsulfonil)fenil]-xantina;  
10 1-metil-3-propil-8-[2-propoxi-5-(4-metilpiperazin-1-ilsulfonil)fenil]-xantina; o  
1-metil-3-n-butil-8-[2-propoxi-5-(morfolin-4-ilsulfonil)fenil]-xantina;  
o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.  
15 15. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I)



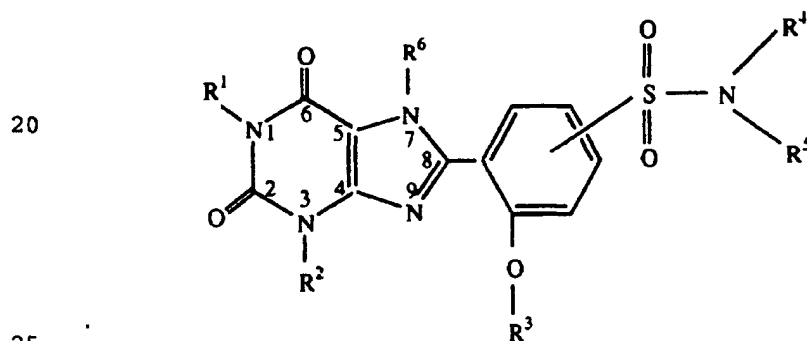
- en donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>7</sup> son como se ha definido en la reivindicación 1 y R<sup>6</sup> es hidrógeno, el cual comprende la
- 30 ciclación de un compuesto uracilo de fórmula (II)



10

en donde R¹, R², R³, R⁴, R⁵ y R⁷ son como se ha definido anteriormente.

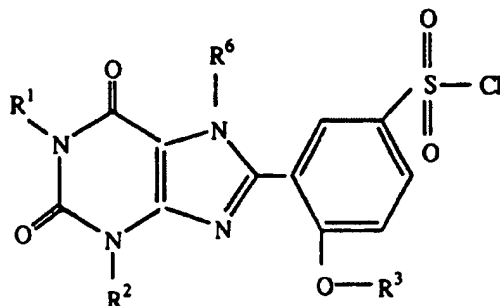
16. Un procedimiento para la preparación de un  
15 compuesto de fórmula (I)



en donde R¹, R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶ son como se ha definido en la reivindicación 1 con la condición de que si R⁶ es un grupo alquilo cualquiera de los grupos R¹, R² ó R³ no son átomos de  
30 hidrógeno, y el grupo -SO₂NR⁴R⁵ está en la posición 5 del grupo fenilo, el cual comprende la reacción de un compuesto de fórmula (IXa)

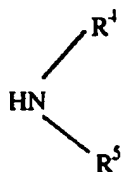
M 28.07.99

43



(IXa)

en donde R¹, R², R³ y R⁶ son como se ha definido anteriormente con una amina de fórmula (X)



(X)

en donde R⁴ y R⁵ son como se ha definido anteriormente, en presencia de una base orgánica.

17. Una composición que comprende un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 mezclado con un excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable.

18. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 o una composición según la reivindicación 17 para su uso en un método de tratamiento del cuerpo humano o animal.

19. Uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 o una composición según la reivindicación 17 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de angina, hipertensión, fallo cardíaco

congestivo, trombosis, asma, bronquitis, disfunción eréctil masculina, disfunción sexual femenina, glaucoma o síndrome de intestino irritable.

20. Un método para el tratamiento de angina, hipertensión, fallo cardíaco congestivo, trombosis, asma, bronquitis, disfunción eréctil masculina, disfunción sexual femenina, glaucoma o síndrome de intestino irritable el cual comprende la administración a un ser humano o animal en necesidad de tratamiento, de una cantidad efectiva de un compuesto según la reivindicación 1.